

【基盤研究(S)】 大区分G



研究課題名 転写と中核的な生命機能を結びつける高次複合体の構造基盤

理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー

せきね しゅんいち

関根 俊一

研究課題番号： 20H05690 研究者番号：50321774

キーワード： RNAポリメラーゼ、転写因子、ヌクレオソーム、リボソーム、クライオ電子顕微鏡

【研究の背景・目的】

DNAの遺伝情報をRNAに転写する巨大なタンパク質複合体であるRNAポリメラーゼは、細胞内の様々な分子と相互作用し、多くの生命機能を支えるハブとして機能している。真核生物では、RNAポリメラーゼIIによる転写は、エピジェネティクスやシグナル伝達、mRNAプロセッシングといった重要な生命機能と密に連携している。また、原核生物では、RNAポリメラーゼとリボソームは複合体を形成し、転写と翻訳は協調的に行われる。しかしながら、これらの諸機能と転写との接点で形成される複合体が具体的にどのような構造をとっており、どのように機能し、制御と結びついているのかはほとんど分かっていない。近年のクライオ電子顕微鏡解析技術の進歩により、巨大な複合体同士が組み合わさって形成される超複合体の構造や、それらが機能する仕組みを、細胞内での状態に近い状態で捉えることができる時代になってきている。本研究では、RNAポリメラーゼを中心に、ヌクレオソームやエピジェネティクス因子、巨大転写因子、RNAプロセッシング因子、リボソーム等を含めた超複合体の構造解析を行うことで、転写そのもののメカニズムだけでなく、転写とそれに隣接する重要な生命機能との相互関連の構造基盤を解明する。

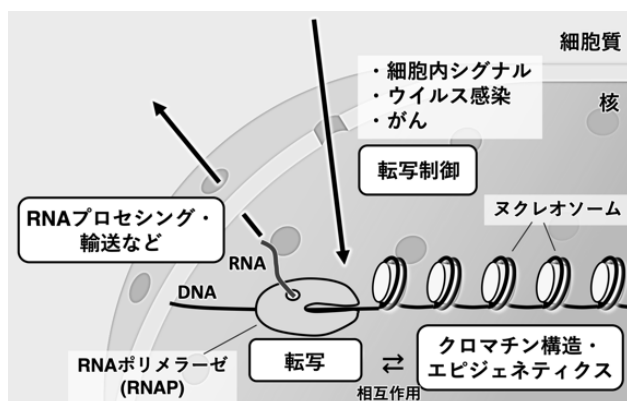


図1. 転写とそれに関連する様々な事象の相互作用

【研究の方法】

本研究では、転写とエピジェネティクスとの関係、高等生物における転写制御、転写とmRNAプロセッシングの連携、細菌における転写と翻訳の共役の分子メカニズムに焦点を当てる。これらの現象に含まれ

る重要な高次複合体を試験管内で再構成し、主にクライオ電子顕微鏡を用いてその構造を明らかにする。試験管内再構成が難しいものについては、細胞から複合体を直接単離精製し、含まれるコンポーネントを質量分析等で同定しつつ、直接構造解析することも試みる。生化学的解析や変異体解析等と組み合わせ、転写とそれを取り巻く種々のプロセスとの相互作用や連携、制御のメカニズムを近原子分解能で明らかにする。

【期待される成果と意義】

生体分子が細胞内でどのように相互作用し、どのような高次の複合体を形成して細胞の機能を支えているのか、その理解は遅れている。本研究では、RNAポリメラーゼを中心に形成される高次複合体の構造解析を行うことで、転写と接点をもつ重要な生命機能(エピジェネティクス、高次転写制御、mRNAプロセッシング、翻訳等)の相互関連の分子メカニズムを解明し、これまでブラックボックスであったクロマチン内での転写や制御の仕組みを原子分解能で明らかにする。高等真核生物の転写制御の研究から、ウイルスやがんの増殖メカニズムに関する重要な知見が得られることも期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Ehara, H.,* Kujirai, T.,* Fujino, Y., Shirouzu, M., Kurumizaka, H.† and Sekine, S.† “Structural insight into nucleosome transcription by RNA polymerase II with elongation factors”, *Science* 363, 744-747 (2019).
- Kujirai, T.,* Ehara, T.,* Fujino, Y., Shirouzu, M., Sekine, S.† and Kurumizaka, H.† “Structural basis of the nucleosome transition during RNA polymerase II passage”, *Science* 362, 595-598 (2018).
- Ehara, H., Yokoyama, T., Shigematsu, H., Yokoyama, S., Shirouzu, M. and Sekine, S.† “Structure of the complete elongation complex of RNA polymerase II with basal factors”, *Science* 357, 921-924 (2017).

【研究期間と研究経費】

令和2年度－6年度 145,500千円

【ホームページ等】

<https://www.bdr.riken.jp/jp/research/labs/sekine-s/index.html>

shunichi.sekine@riken.jp